



TITLE:

# 前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす手術操作の影響について

AUTHOR(S):

川嶋, 敏文; 宮北, 英司; 岡田, 敬司; 河村, 信夫; 大越, 正秋

---

CITATION:

川嶋, 敏文 ...[et al]. 前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす手術操作の影響について. 泌尿器科紀要 1985, 31(9): 1657-1660

ISSUE DATE:

1985-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118595>

RIGHT:

## 前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす 手術操作の影響について

東海大学医学部泌尿器科学教室（主任：河村信夫教授）

川嶋 敏文・宮北 英司・岡田 敬司

河村 信夫・大越 正秋

### INFLUENCE OF OPERATIVE PROCEDURES ON PROSTATIC TISSUE CONCENTRATION OF ANTIBIOTICS

Toshifumi KAWASHIMA, Hideshi MIYAKITA, Keishi OKADA,  
Nobuo KAWAMURA and Masaaki OOKOSHI

*From the Department of Urology, Tokai University School of Medicine  
(Director: Prof. N. Kawamura)*

The changes of prostatic tissue concentration of antibiotics by operative procedures have not been studied extensively. We measured the concentration of antibiotics in the rat prostatic tissues minced and agitated in the irrigation fluid, as a model of TUR-simulation.

Our results suggest that TUR reduced the concentration of antibiotics in the prostatic tissues when compared to open prostatectomy.

**Key words:** Prostatic tissue concentration, Transurethral resection, Open prostatectomy

#### 緒 言

抗菌薬の前立腺組織内移行度は薬剤の種類によって異なり、薬剤濃度測定はおのおのの抗菌薬についておこなわれている。また、測定検体として、臨床的には前立腺液（以下 EPS）あるいは前立腺被膜下摘除術（以下 Open）、経尿道的前立腺切除術（以下 TUR）で得られた前立腺組織が用いられている。しかし、これらのおのおの手技で得られた組織内濃度が真の前立腺組織内薬剤濃度を反映するかどうか議論のあるところであり、このことについて検討した報告も少ない。なかでも、TUR によって検体を得た場合には、組織も細切されており、灌流液で洗い流されるという操作も加わっているため、薬剤濃度はとくに影響を受けると考えられる。今回、われわれは TUR による前立腺組織内薬剤濃度の影響を、手術操作を勘案した動物実験モデルを用いて検討した。

#### 対象および実験方法

予備実験として体重約 300 g の雄のウィスター系ラ

ットに Cefoperazone（以下 CPZ）250 mg を 1 ml の生理食塩水に溶解し、腹腔内投与した。30 分、60 分、90 分後に屠殺し、腹腔内を 1 回水洗。肝、腎、膀胱、前立腺、精囊、睪丸、副睪丸を摘出し再度水洗。ただちに  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。また、心臓から 5 ml 採血、20 分間、3,000 rpm で血清分離し  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。

本実験ではウィスター系ラット 24 匹を 4 匹ずつ A 群から F 群まで 6 群に分けた。前述のごとく、おのおののラットに CPZ 250 mg を腹腔内投与し 30 分後に屠殺。腹腔内を 1 回水洗し、前立腺を摘出した。摘出した前立腺を再度水洗。このようにして得られた前立腺を以下のように処理した。A 群；ただちに凍結保存。B 群；室温で 1 時間静置後凍結保存。C 群；10% ウリガール液に 1 時間静置後凍結保存。D 群；10% ウリガール液に 1 時間震盪後凍結保存。E 群；前立腺を細切し 10% ウリガール液に 1 時間静置後凍結保存。F 群；前立腺を細切し 10% ウリガール液に 1 時間震盪後凍結保存。なお、10% ウリガール液は 27% D-ソルビトール、5.4 % マンニトールを含んだ溶液で TUR のさいに用い

られる灌流液である。また、震盪装置は personal shaker (太陽化学工業) を用いて、72 回/min で震盪した。

#### 濃度測定法

##### 1. 血清濃度

*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層ペーパーディスク法で測定した。

##### 2. 組織内濃度

-20°C に凍結保存した組織は重量測定後、そのうち 1 g を取り、2 ml の 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えてホモジナイズした。また、重量が 0.5 g 以上 1 g 未満の場合には 2 ml, 0.01 g 以上 0.5 g 未満の場合は 1 ml, 0.01 g 未満の場合は 0.5 ml のリン酸緩衝液を加えてホモジナイズした。30 分間、3,000 rpm 遠沈後、上清を取り *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層ペーパーディスク法で組織内濃度を測定した。測定用培地は *Micrococcus* 用培地を用いた。血清濃度を測定するさいの検量線作成には、コンセラ (日水) を使用した。

## 結 果

### 1. 予備実験

血清濃度は30分後にもっとも高く、以後減少した。実質臓器では、腎臓、副睾丸が他の臓器に比して高く、血清値の2倍から3倍の値を示した (Table 1)。

Table 1. CPZ 投与30分後、60分後、90分後における CPZ の経時的臓器内薬剤濃度

	30 分 後	60 分 後	90 分 後
serum	n=25 m=390.2 S.E.=16.26	n=10 m=360.3 S.E.=55.464	n=8 m=225.5 S.E.=21.18
liver	n=16 m=388.19 S.E.=23.33	n=10 m=304.8 S.E.=47.39	n=8 m=217.75 S.E.=27.75
kidney	n=15 m=754.47 S.E.=63.51	n=9 m=548.4 S.E.=92.95	n=8 m=470.63 S.E.=44.85
urinary bladder	n=16 m=8720.93 S.E.=2985.83	n=9 m=1974.33 S.E.=404.34	n=8 m=2608.38 S.E.=613.24
prostate	n=26 m=300.44 S.E.=60.58	n=9 m=351.89 S.E.=64.63	n=6 m=380.17 S.E.=95.81
seminal vesicle	n=16 m=482.97 S.E.=105.73	n=8 m=336 S.E.=77.73	n=8 m=428.25 S.E.=122.67
testis	n=15 m=287.93 S.E.=42.95	n=10 m=264.59 S.E.=75.16	n=8 m=220.38 S.E.=38.55
epididymis	n=16 m=1032.13 S.E.=132.93	n=10 m=598.6 S.E.=82.76	n=8 m=606 S.E.=80.77

m: mean S.E.: standard error

血清濃度に比べ、前立腺組織内濃度は30分後から90分後まではほぼ横ばい状態で、有意の差は認められなかった (Fig. 1)。この結果よりわれわれは実験でおこなう前立腺摘出を CPZ 投与30分後とした。

### 2. 本実験

A 群から F 群の前立腺組織内薬剤濃度は、Table 2 に示すごとくで、おのおのの操作を加えるにしたがっ

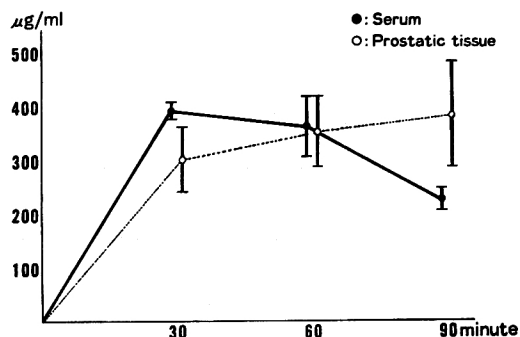


Fig. 1. Serum and prostatic tissue concentration

Table 2. A～F 群における前立腺組織内 CPZ 濃度

群	操 作 内 容	n	m	S.D
A	前立腺を直ちに凍結保存	4	258.5	49.3
B	室温で1時間静置後凍結保存	4	386.0	169.5
C	10%ウリガール液中に1時間静置	4	115.6	31.6
D	10%ウリガール液中に1時間震盪	4	139.5	62.6
E	細切し10%ウリガール液中に1時間静置	3	44.1	6.5
F	細切し10%ウリガール液中に1時間震盪	4	36.0	11.8

n: number m: mean S.D: standard deviation

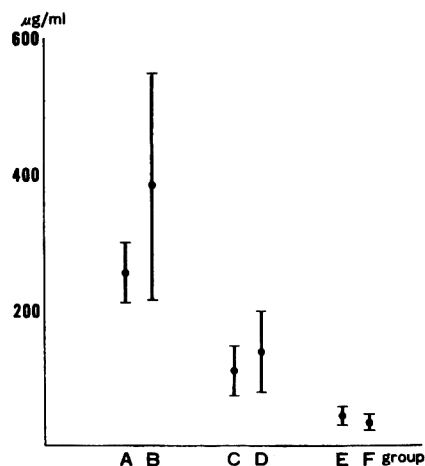


Fig. 2. A～F 群における前立腺組織内 CPZ 濃度

て大きくその濃度は低下した (Fig. 2). なお, E 群のラットのうち 1 匹は, 摘出した前立腺が他のラットに比べて極度に小さいために除外した.

Fig. 2 に示すように, A 群は C 群, D 群, E 群, F 群のおのおのと比べて 0.005 以下, 0.025 以下, 0.005 以下, 0.005 以下の危険率で, 同様に B 群は 0.025 以下, 0.05 以下, 0.025 以下, 0.01 以下の危険率で有意に高値を示した. また, E 群は C 群に比して, F 群は D 群に比しておのおの 0.025 以下の危険率で有意に低値を示した.

## 考 察

現在, 抗菌薬の前立腺組織内濃度は EPS または手術によって得た組織について測定されているが<sup>1-6)</sup>, そのおのおのの検体にはいくつかの問題点が考えられる. EPS では, 前立腺の腺腔内分泌液を非生理的に圧出しており, また, 測定するに十分な量を採取することがなかなか困難である. 手術によって得た検体では, 組織内濃度, 分泌液内濃度, さらに, 血液内濃度の混在したものを測定しており, また Open は摘出操作時の前立腺液の漏出があると考えられ, TUR は 1) 電気凝固の薬剤への影響, 2) 灌流液または震盪操作による薬剤の拡散, 3) 細片化による組織液の漏出などがあり, その影響の程度も不明である.

抗菌薬の前立腺液への移行に関して Stamey ら<sup>7,8)</sup> は 1) 脂溶性であること, 2) 塩基性であること, 3) 高い解離定数をもつこと, 4) 蛋白結合能が低いなどの性質によって決定されると報告している. しかし, 広く臨床で使用されている Cefem 系抗生剤である CPZ は, これらの特性に相反するために前立腺液への移行は低いと考えられていたが, 近年では諸家の報告によると十分な臨床効果の得られる濃度が前立腺に移行すると言われていた<sup>9,10)</sup>. CPZ の前立腺組織内濃度は宮田ら<sup>11)</sup>の報告によると臨床的に十分効果が得られる濃度まで上昇し, 血清濃度は約 30 分後に, 前立腺濃度は血清濃度にやや遅れて 60 分後にピークを示しているが, われわれのラットを用いた予備実験では, 血清濃度は人間と同様に 30 分後にピークを示したが, 前立腺組織内濃度は 30 分から 90 分後まではほぼ横ばい状態で血清に比して前立腺組織からの排泄が遅いようである.

本実験の A 群および B 群はコントロール群で両者に有意の差はなく, 室温下静置による薬剤濃度の影響はないと考えられ, 1 時間以内ならば室温の影響は C 群以下の実験で無視してよいと思われた. C 群, D 群はウリガール液による影響をみたもので, CPZ が短時

間内にウリガール液中に溶け出すならば, C 群では濃度が低下し, ウリガール液中で震盪した D 群ではさらに低下すると推測される. 実験結果では C 群, D 群の CPZ 前立腺組織内濃度は A 群, B 群のコントロール群よりも有意に低値を示し, ウリガール液が濃度に影響を及ぼすと判定された. E 群, F 群は TUR を勘案したモデルで, とともに前立腺を細切し, ウリガール液中に静置あるいは震盪した. すなわち, C 群を対照に細切操作を加えたのが E 群で, D 群を対照に細切操作を加えたのが F 群である. 実験結果では, E 群は C 群に比して, F 群は D 群に比して有意に CPZ 濃度は低値を示したことにより, 前立腺細切操作はさらにその濃度を低下させると考えられた. また, C 群と D 群, E 群と F 群の間には CPZ 濃度に有意の差が認められなかったことから, 本実験でおこなった震盪操作は前立腺組織内薬剤濃度には影響を及ぼさなかった.

この実験がどの程度臨床にあてはまるか推測の域でないが, TUR は少なくとも前立腺組織内薬剤濃度に大きな影響を及ぼすことが示唆された.

以上のことより, 前立腺組織内の抗菌薬濃度測定には, TUR よりむしろ Open によって得られた組織を用いた方が, 抗菌薬に対する影響は少なく, 真の濃度に近い値を示すと考えられた.

## 結 語

1. 血清 CPZ 濃度は, 30 分後にピークを示し以後低下したが, 前立腺組織内濃度は 30 分後から 90 分後まで, ほぼ横ばい状態を示した.
2. 前立腺組織を 10% ウリガール液に浸すこと, 組織を細切することは前立腺組織内の CPZ 濃度に対して大きな影響を与えた.
3. 震盪操作は CPZ 濃度に影響を及ぼさなかった.

本論文の要旨は第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した.

## 文 献

- 1) 門脇 照雄・秋山 隆弘・八竹 直・栗田 孝: CEFZOLIN (CEZ) の前立腺組織への移行について. 西日泌尿 39: 744~747, 1977
- 2) 足立望太郎・桜木 勉・斉藤 泰・近藤 厚: 抗生剤の前立腺組織および精液内移行に関する研究. Chemotherapy 24: 1343~1344, 1976
- 3) 松浦 治・小野佳成・竹内宣久・大島伸一: セファセトリルの前立腺臓器内濃度の検討. 日泌尿会

- 誌 72: 1511, 1981
- 4) 荒木博孝・前川幹雄・三品輝男・内田 睦・渡辺 決・海法裕男: Ceftrizoxime (CZX) の血清および前立腺組織内への移行について. 泌尿紀要 27: 149~155, 1981
- 5) 福島修司・三浦 猛・近藤猪一郎・藤井 浩・広川 信・岩崎 皓・石塚栄一・北島直登: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内への移行. 泌尿紀要 29: 87~93, 1983
- 6) 鈴木恵三・名出頼男・藤田民夫・置塩則彦・山越剛・浅野晴好・玉井秀亀: ヒト前立腺液への抗菌剤移行の検討—第5群 CEPs の5剤について—. Chemotherapy 29: 345~346, 1981
- 7) Stamey TA, Meares EM and Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs in to prostatic fluid. J Urol, 103: 187~194, 1970
- 8) Winningham DG, Nemoy NJ and Stamey TA: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. Nature 219: 139~143, 1968
- 9) 第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム I T-1551 抄録集, 1979
- 10) 上田 泰: Cefoperazone. Jap J Antibio 35: 1104~1126, 1982
- 11) 宮田和豊・荒木 徹・松村陽右・石戸則孝・棚橋豊子・高本 均・平野 学・大森弘之・近藤 淳・難波克一・片山泰弘: Cefoperazone の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 43: 413~418, 1981
- 12) 池田 滋・石橋 晃・小柴 健: Ceftrizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討. 泌尿紀要 30: 1135~1142, 1984

(1985年1月7日受付)